

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pédiatrie et génétique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Pierre E. FERRIER

ETUDE DE LA FREQUENCE
DE LA DREPANOCYTOSE
DANS UNE POPULATION DE NOUVEAUX-NES
A ORAN, ALGERIE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine ■

par

Delphine MOTTU-PITTORI
■

de

Genève

Thèse No 3569

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977
■



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545915_0020

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pédiatrie et génétique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Pierre E. FERRIER

**ETUDE DE LA FREQUENCE
DE LA DREPANOCYTOSE
DANS UNE POPULATION DE NOUVEAUX-NES
A ORAN, ALGERIE**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Delphine MOTTU-PITTORI

de

Genève

Thèse No 3569

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Pierre E. Ferrier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 16 février 1977

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3569



Ma reconnaissance va à tous ceux qui m'ont aidée dans ce travail, et en particulier :

Au professeur P.E. Ferrier, Chef du Département de pédiatrie et génétique, Université de Genève, qui a accepté de superviser et de corriger ce travail.

Au professeur M. AguerCIF, Chef de la clinique de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire d'Oran. Il a inspiré et conduit ce travail. Ses suggestions et ses critiques m'ont été précieuses.

Au personnel du laboratoire d'hématologie de la Clinique de pédiatrie, et au personnel de la maternité Gasser du Centre Hospitalier Universitaire d'Oran, en particulier à Mademoiselle Ouali, sage-femme chef.

A FRANÇOIS

1. INTRODUCTION

La drépanocytose est une hémoglobinopathie grave. Elle est répandue dans le sud de l'Inde, l'Afrique Tropicale, le pourtour méditerranéen et les Etats-Unis.

De nombreuses recherches actuelles visent à mieux comprendre la structure de la molécule d'hémoglobine ainsi que ses anomalies. Dans le cas de la drépanocytose, elles expliquent la physiopathologie de la falciformation des hématies porteuses d'HbS ($\alpha_2^A \beta^A \beta^S$ [Glu $\rightarrow$ Val])

L'espoir d'un traitement efficace est un important stimulant pour les services de santé des pays où ce fléau sévit : la rentabilité des dépistages, les modalités socio-économiques de tout traitement seront fonction de la fréquence de l'affection.

Notre travail d'une année à la Clinique pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire d'Oran (Algérie) nous a permis d'étudier la fréquence de la drépanocytose dans une population de nouveaux-nés à Oran, une carte des hémoglobinopathies n'ayant pas encore été réalisée pour l'ouest algérien. Cette étude s'insérait dans le cadre plus global d'une recherche sur les troubles de l'hémoglobine chez l'enfant oranais, réalisée par une équipe dirigée par le Professeur AguerCIF.

Le but de ce travail, outre la présentation de notre recherche, la discussion de la méthode et des résultats, est de faire le point sur les connaissances actuelles de cette hémoglobinopathie et de ses nouveaux horizons thérapeutiques.

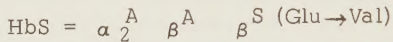
2. CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA DREPANOCYTOSE

- La molécule d'hémoglobine

La molécule d'hémoglobine est approximativement sphérique. Elle comprend une partie globinique composée de quatre sous-unités, identiques deux par deux : ce sont les chaînes α et β et un noyau protoporphyrrique qui s'attache à la globine (l'hème). Les quatre chaînes globiniques forment un tétraèdre autour d'un axe à double symétrie, passant par une cavité remplie d'eau, au centre de la molécule. Chaque chaîne contient 140 résidus d'acides aminés, déterminés génétiquement (Fig. 1).

- Physiopathologie de la drépanocytose

La drépanocytose résulte d'une anomalie ponctuelle de l'hémoglobine : le sixième acide aminé de la chaîne β de la globine, l'acide glutamique, est remplacé par une valine. On peut l'abréger ainsi :



Cette nouvelle structure moléculaire introduit une liaison hydrophobe entre la valine 1 et la thréonine 4, réalisant ainsi une boucle, alors que dans l'hémoglobine normale, l'extrémité N-terminale est flottante.

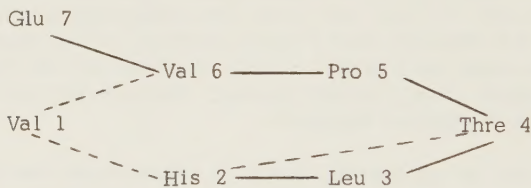


Fig. 2. : Boucle terminale de la chaîne.

Cette configuration n'entraîne pas de nouvelles propriétés physico-chimiques tant que la molécule est sous forme oxygénée; mais lorsqu'elle est sous forme désoxygénée, cette boucle trouve une structure complémentaire avec la chaîne β d'une autre molécule d'HbS, ce qui provoque une polymérisation, réalisant une spirale (1) (Fig. 3).

Ces tubules forment des pseudo-cristaux intra-érythrocytaires qui peuvent être vus au microscope électronique. Ces "cristaux" déforment le globule rouge, ce qui augmente la viscosité du sang et bloque la circulation capillaire (d'où l'infarctus tissulaire). Lorsque le phénomène de falciformation dure quelques minutes, il devient

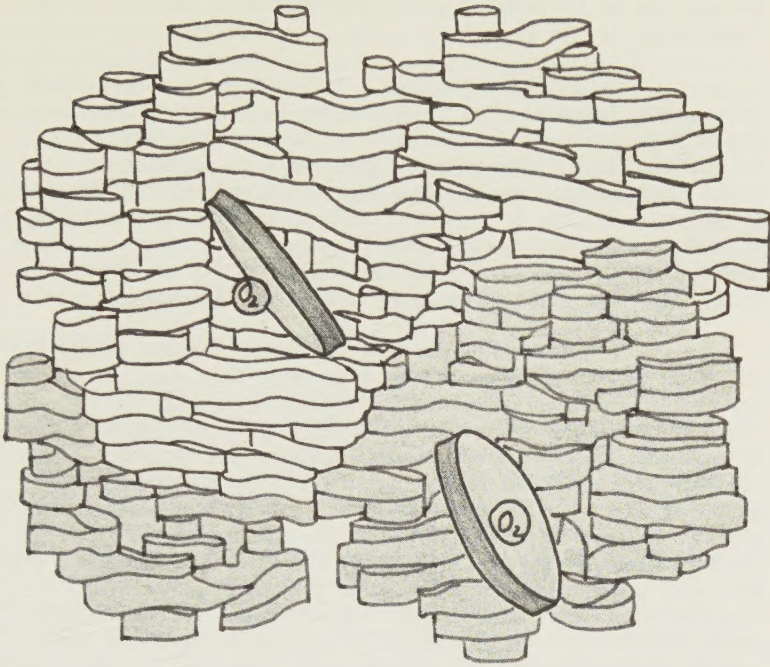


Figure 1 : Vue d'une molécule d'oxy hémoglobine avec les chaînes α et β en blanc et noir; les hèmes sont représentés sous forme de disque. O_2 désigne les sites où se combine l'oxygène.
D'après Perutz 1975. (Med. et Hyg. 1152 : 943, 1975)

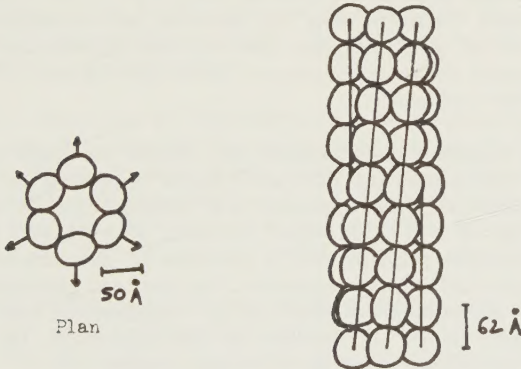


Figure 3. : Reproduction schématique d'une fibre composée de molécules d'HbS désoxygénées

irréversible et l'érythrocyte sera prématurément détruit. D'où l'hémolyse (2).

Cette polymérisation de l'HbS survient lorsque la teneur en O_2 diminue; chez l'homozygote la falciformation commence à une pO_2 de 50-60 mmHg et devient complète à pO_2 40 mmHg. Chez l'hétérozygote, elle varie en fonction du taux d'HbS; par exemple avec 25% d'HbS, la falciformation débute à 25 mmHg de pO_2 et avec 40% d'HbS, elle commence à pO_2 40 mmHg. Ces pO_2 basses sont "accidentelles" dans un organisme normal; elles sont possibles lorsqu'il y a stase circulatoire dans les sinusoides de la rate et de la moëlle.

La falciformation survient également lorsque le pH diminue ou lorsque la température augmente. Ces deux dernières conditions modifient la courbe de dissociation d' O_2 de l'Hb : elle est considérablement déplacée vers la droite (effet Bohr). Il semblait acquis que cette faible affinité des cellules drépanocytaires pour O_2 était en rapport avec une notable augmentation de la concentration intra-cellulaire des phosphates organiques, en particulier le 2-3 diphosphoglycérate (2-3 DPG) (3). Mais récemment May et Huehns ont démontré que la faible affinité pour O_2 est indépendante de la présence du 2-3 DPG et d'autres phosphates organiques. Ils se basent sur la possible nature allostérique du processus de polymérisation pour expliquer la faible affinité de l'HbS pour O_2 : en effet celle-ci est marquée lors'HbS est dans sa configuration quaternaire "desoxy". C'est pourquoi une forte concentration d'HbS dans l'érythrocyte favorise la désoxygénation et la cristallisation, même à des pO_2 élevées (4), (5). Il faut donc conclure que la faible affinité d'HbS pour O_2 est causée par la polymérisation, qu'un traitement efficace devra donc inhiber directement la polymérisation et simultanément accroître l'affinité pour O_2 . D'autre part la différence entre l'affinité pour O_2 mesurée des hématies contenant de l'HbS et de l'HbA peut être utilisée comme une mesure du processus de polymérisation, utile pour tester l'éventuelle efficacité d'un traitement.

De récentes observations ont permis de constater que l'instabilité mécanique de HbS sous forme oxygénée est un processus multifactoriel qui implique une dénaturation de surface, des variations de pH et de force ionique, elle dépend aussi de la conformation primaire de la protéine et des interactions hydrophobiques entre les molécules. Le taux de précipitation dépend de la concentration d'HbS, de la température (des températures proches de 40° C inhibent la précipitation). La présence d'alkylurée protégerait HbS de la falciformation (6).

Les érythrocytes dans lesquels HbS est polymérisée possèdent de nouvelles propriétés physico-chimiques : une augmentation de leur densité, une diminution de la capacité à se déformer, des modifications de la membrane (la teneur en lipides di-

minue, la concentration en Ca augmente ainsi que le flux cationique). Cela stimulerait la phagocytose par les macrophages et provoquerait l'hémolyse. Les modifications de l'osmolarité et du système enzymatique du globule rouge contenant de l'HbS rendent celui-ci extrêmement fragile.

Toutes ces caractéristiques expliquent finalement le trait clinique principal de la drépanocytose : la diminution de la durée de vie des érythrocytes in vivo :

- chez l'homozygote HbS : environ 20 jours
- chez l'hétérozygote : de 100 à 120 jours

aboutissant à une anémie hémolytique chronique.

Pourtant la complémentarité des sites offerts pour la formation des polymères responsables de tout le processus varie selon le type d'hémoglobine : elle est maximum pour HbS, moins marquée pour HbA et surtout HbF. C'est pourquoi les accidents occlusifs et thrombotiques n'arrivent pas chez les nouveaux-nés atteints de drépanocytose, sont moins fréquents dans les syndromes thalasso-drépanocytaires et dans les troubles hétérozygotes mixtes HbS-persistance héréditaire d'Hb foetale (HPFH), par exemple chez certaines populations des oasis de l'Arabie Séoudite qui ont un taux de 15 à 20% d'HbF à l'âge adulte (7). HbF exerce un effet bénéfique sur les cellules drépanocytaires en inhibant directement la polymérisation des molécules HbS désoxygénées (8).

- Génétique

La drépanocytose est une maladie héréditaire, autosomique, dominante. Les sujets porteurs peuvent être homozygotes $\beta s/\beta s$ ou hétérozygotes $\beta s/\beta A$: de ceux-ci on dit qu'ils sont porteurs du trait drépanocytaire.

De même que la thalassémie ou la mucoviscidose, l'anémie falciforme est une maladie à polymorphisme balancé (polymorphisme parce qu'au minimum deux gènes allèles sont présents; balancé parce que cette situation représente un équilibre entre un avantage biologique pour les hétérozygotes, par exemple la protection contre la malaria à *Pl. falciparum*, et l'effet délétère chez l'homozygote).

Les gènes responsables de la synthèse des chaînes globiniques α et γ sont dupliqués et donc non alléliques; les gènes responsables des chaînes β et δ sont liés; les gènes pour les chaînes β et γ sont probablement adjacents sur le chromosome. Le gène de la chaîne δ réside près du locus de la chaîne β . La disposition des gènes responsables de la synthèse des chaînes de globine suit donc la séquence : $G_\gamma A \gamma \delta \beta$ (9).

L'analyse des différents types de persistance héréditaire d'hémoglobine foetale (HPFH est un trouble génétique où HbF est trouvée chez l'adulte en concentration homogène dans tous les érythrocytes, sans qu'il y ait déséquilibre de synthèse entre les chaînes α et γ , alors que les chaînes β ne sont pas synthétisées du tout) a permis de comprendre différents mécanismes qui interviennent dans la synthèse des chaînes globiniques :

- a) l'analyse chimique de l'HbF mène à la conclusion qu'il existe plusieurs gènes de structure pour la synthèse de la chaîne γ . Celle-ci a deux variantes comportant en position 136 soit un résidu glycyl (G γ) soit un résidu alanyl (A γ) (10). La plus grande part d'HbF est un mélange de ces deux variantes dans des proportions qui diffèrent chez le nouveau-né (3 : 1) et chez l'adulte (2 : 3). Le changement intervient vers le troisième mois de la vie (11). L'existence de ces chaînes γ variées sont la preuve qu'il existe plusieurs gènes de structure commandant la synthèse des chaînes γ .
- b) l'hétérogénéité du syndrome de persistance héréditaire d'hémoglobine foetale amène à postuler l'existence d'une délétion génique. En effet les différents types d'HPFH produisent ou ne produisent pas les chaînes β et δ (gènes de synthèse) en position "cis" par rapport au déterminant HPFH). La synthèse des chaînes β et δ est absente dans le type G γ G γ (forme noire) et dans le type G γ (forme asiatique), des arguments indirects suggèrent que la synthèse des chaînes β continue dans le type A γ (type grec). Sachant que les loci β , δ , G γ , A γ sont étroitement liés chez l'homme, ils doivent être situés sur le chromosome dans cet ordre : G γ , A γ , δ , β . Alors on peut formuler l'hypothèse de délétions variées impliquant les loci β , δ et/ou γ pour expliquer les différents types d'HPFH. Ainsi avec une délétion des loci β et δ , laissant les loci A γ et G γ intacts, le chromosome restant aura les caractéristiques du type A γ , G γ . (22) (23).
- c) L'étude de l'hémoglobine Kenya confirme l'existence de ces délétions géniques mais suggère également un autre mécanisme : le crossing-over anormal. En effet les chaînes α normales sont combinées avec des résidus des chaînes γ , eux-mêmes fusionnés au résidu terminal de la chaîne β . Cette combinaison aboutit à l'exclusion d'une partie du DNA du complexe génique γ , β et de tout le gène δ . (13).
- d) partant du fait qu'après la naissance la synthèse de la chaîne γ doit être complètement supprimée, on peut postuler que c'est justement cette partie du complexe génique γ , β qui est impliquée dans cette suppression. Cette partie de DNA serait un gène régulateur de la synthèse des chaînes après la naissance (12). La découverte d'une autre HPFH (type britannique), où HbF est distribuée de façon hétérogène dans la cellule) fait évoquer l'hypothèse d'une mutation de ce gène contrôleur ou régulateur (13).

- e) l'HPFH de type Auckland quant à elle, fait imaginer un autre mécanisme; car la substitution de l'Asparagine en acide aspartique en position 7 de la chaîne γ ne peut être comprise qu'en acceptant la possibilité d'un retour-nement des gènes séquentiels lors de la division cellulaire (14) (15).
- f) de plus l'étude de la synthèse des chaînes globiniques dans le type grec ($A\gamma$) de l'HPFH met en avant de nouveaux problèmes : les gènes β et δ continuent une activité subnormale alors que le gène $A\gamma$ reste pleinement actif (en principe il est supprimé chez l'adulte normal). Cependant ces gènes ne sont pas capables de compenser le déficit imposé par la présence d'un gène anormal, par exemple le gène β -thalassémique en position trans. Cela ne peut être expliqué ni par une délétion ni par un crossing-over ou une anomalie lors de la méiose, mais pourrait être la conséquence d'une régulation anormale de la transcription du DNA en mRNA (16). De même dans le type Seattle de l'HPFH associée avec HbS, il faut admettre un défaut de régulation de transcription (8).

Ceci nous amène à discuter également l'interaction qui existe entre les gènes thalassémiques (où l'anomalie consisterait en un défaut génétique localisé au niveau du mRNA qui dirige la synthèse des chaînes β (17) et les gènes dirigeant la synthèse des chaînes globiniques normales (18). Chez les doubles hétérozygotes pour la thalassémie et une anomalie ponctuelle de la chaîne β (HbS, HbE, HbC) il y a diminution exclusive de la production de la chaîne β normale : l'action du gène thalassémique ne s'exerce donc que sur un seul des deux chromosomes porteurs du gène β . Le gène β -thalassémique inhibe non seulement la chaîne β normale, mais aussi la chaîne $A\gamma$ (cas décrit par Fogarty chez un Noir américain hétérozygote pour HPFH et β -thalassémie ne possédant que HbF et HbA2) (19).

Dans la majorité des cas, la présence d'un gène β -thalassémique accroît l'action de la mutation responsable d'HbS, au contraire le gène α -thalassémique déprime l'action du gène drépanocytaire.

Alors que chez les hétérozygotes AS ou AC on trouve 30 à 40% de HbS ou HbC et moins de 10% d'HbF, les mêmes sujets AS ou AC porteurs du gène β -thalassémique montrent une quantité de HbS ou HbC très augmentée (de 60 à 80%). On dit qu'il s'agit de formes interactives : la mutation HbS et le gène thalassémique sont portés par le même chromosome (position cis); il n'y a pas d'interaction lorsque les deux gènes sont portés chacun par un chromosome homologue (position trans) (9), (20).

En résumé, les connaissances actuelles sur les mécanismes génétiques responsables de la synthèse des chaînes globiniques

sont redevables à l'étude des différentes formes de persistance de l'HbF héréditaire, études menées par les équipes de Schroeder, Huisman, Weatherall, Stamatoyannopoulos et collaborateurs. Celles-ci amènent à postuler l'existence de différents mécanismes génétiques :

- l'existence de plusieurs gènes de structure au sein desquels de multiples délétions peuvent survenir,
- la fusion génique par crossing-over anormal,
- une anomalie lors de la méiose aboutissant à un retournement des gènes séquentiels,
- l'existence d'une répression par un gène régulateur conduisant à la disparition ou la diminution de la production d'une chaîne,
- la seule hypothèse compatible avec une inhibition dominante (c'est-à-dire reconnaissable chez l'hétérozygote) mais sans action en "trans" est une mutation au niveau de la zone "opérateur" du gène qui commande la transcription du DNA en mRNA (21).

Tous ces mécanismes restent à démontrer, en particulier leur rôle dans les syndromes thalassémiques et les syndromes associés est à préciser.

- Répartition géographique

La répartition mondiale des différentes hémoglobinopathies a été précisée au cours de ces dernières années par de nombreuses enquêtes. Toutefois, au sein d'une zone étudiée, la répartition des types d'hémoglobine n'est pas uniforme, les variations dépendant en grande partie de l'appartenance ethnico- raciale du groupe considéré. D'autre part le genre de vie et les conditions écologiques ont pu favoriser la persistance ou la disparition d'une mutation donnée, selon que cette mutation était supportable ou nettement défavorable par rapport au milieu.

Il faut ici évoquer le rôle du paludisme qui a favorisé la survivance des hétérozygotes HbS apparemment plus résistants au *Plasmodium falciparum*. Le rôle sélectif du paludisme est indiqué par une forte corrélation géographique, un abaissement très net du taux de mortalité chez les nourrissons HbS impaludés et assez net chez les enfants plus âgés (22).

Plusieurs hypothèses ont tenté d'expliquer l'incompatibilité HbS-*Plasmodium*. Peut-être celui-ci n'a-t-il pas un équipement enzymatique qui lui permet de métaboliser HbS aussi bien que HbA (23). Ou bien la falciformation, ainsi que les autres modifications physiques du milieu cellulaire gêneraient le développement du parasite dans le sang veineux (24). Récemment Power a proposé un modèle de l'acquisition de la résistance au *Plasmodium* par le jeune enfant

HbS (résistance qui s'acquiert avant l'atrophie d'organe telle que la rate) : la population érythrocytaire infestée par le *Plasmodium falciparum* diminue avec chaque cycle de schizogonie. En effet la schizogonie plus ou moins synchrone dans tous les érythrocytes, libère des antigènes qui provoquent une vasoconstriction. Celle-ci, diminuant la pO_2 intravasculaire, entraîne une séquestration, une falciformation et une phagocytose des érythrocytes. Après plusieurs schizogonies libératrices d'antigènes une résistance immune peut se développer. C'est donc au cours de la petite enfance des porteurs d'HbS que se développe la résistance au *Plasmodium* (25).

HbS a une fréquence maximale (25 à 40% de la population atteinte) dans une zone que l'on surnomme "la ceinture sicklémique" ou "sickle-belt". Elle s'étend en Afrique, de l'embouchure du fleuve Sénégal à la frontière méridionale de la Somalie au Nord et au cours du Zambèze au Sud; elle englobe ensuite toute l'île de Madagascar ainsi que Ceylan et la partie Sud de l'Inde peuplée par les anciennes populations veddoïdes.

En dehors de la ceinture sicklémique, HbS est rencontrée à un moindre taux (environ 4%) au Sahara, en Afrique du Nord, dans la vallée du Nil et dans la partie orientale de la Méditerranée, de l'Italie au Liban; on la trouve encore dans le Proche-Orient, la partie centrale de l'Inde et chez les Noirs Américains, à un taux plus faible que celui observé en Afrique. (Fig. 4)

En Algérie, Cabannes et Ruffié (26) ont étudié en 1961 la fréquence d'HbS dans les tribus sahariennes (environ 4%) : HbS est plus fréquente chez les sédentaires plus ou moins négrifiés que chez les nomades d'origine berbère. Ceci est particulièrement net pour les populations vivant dans les massifs montagneux du Hoggar (Touareg) et du Tibesti (Toubous) où la fréquence d'HbS est rigoureusement parallèle au degré de négri-fication du groupe ethnique.

En 1962, Cabannes (26) a étudié 23'453 sujets non hospitalisés du Centre et de l'Est algérien : 1% de la population étudiée portait le gène HbS, plus fréquemment dans la région d'Annaba et Tizirt, plus rarement en Kabylie et dans la région des Aurès. Kerbouche (27) trouve 0,3% d'Hbs chez des enfants hospitalisés à Alger.

En 1971, Chirks Belhadj (28) rapporte un index de 2,5 HbS sur 5'344 électrophorèses des donneurs du Centre de Transfusion d'Alger (de 1964 à 1979). Cet index est comparable à celui trouvé par Rapezzi (29) chez les Nord-Africains habitant dans la région de Marseille, en 1960.

Dans son rapport de 1966, l'OMS (22) cite une fréquence de 1,5% d'Hbs pour le Nord de l'Algérie avec des variations régionales et ethniques. Colonna (30) a réalisé en 1974 une enquête



Figure 4. : Schéma de la répartition mondiale d'HbS
(d'après R. Cabannes)

à Fondouk : il trouve 1,4% d'HbS dans la population générale mais seulement 0,5% si l'enquête est faite sur un personnel d'usine ou parmi les étudiants.

Il ressort de ces différentes études que les index drépanocytaires sont variables selon que les sujets étudiés sont enfants ou adultes, malades hospitalisés ou sujets découverts lors d'un dépistage général.

Enfin l'on peut constater que l'ouest algérien n'a jamais été étudié du point de vue des hémoglobinopathies. En particulier la ville d'Oran, dont la population est moins homogène que celle d'Alger, est intéressante à étudier.

- Origine de l'HbS

La répartition mondiale de l'HbS, apparemment singulière, a donné lieu à plusieurs interprétations.

La première théorie a été bâtie sur l'hypothèse de l'origine veddoïde d'HbS par Lehman en 1959. Pour cet auteur, la mutation HbS serait née dans la péninsule arabique, parmi les populations veddoïde qui séjournaient dans cette région à l'époque mésolithique. Une première migration vers l'Ouest aurait emporté la mutation HbS au coeur de l'Afrique et sur les côtes méditerranéennes; cette vague de migration correspondrait à celle du zébu. Actuellement la limite d'extension méridionale du zébu correspond à celle d'HbS (le fleuve Zambèze). Il est possible que les zébus aient été introduits en Afrique par des hommes porteurs d'HbS. Une deuxième migration des peuplades veddoïdes s'effectua vers l'Est : Inde-Ceylan et peut-être Indonésie.

Mais il n'existe pas de corrélation stricte entre l'importance probable de l'élément veddoïde et la fréquence du gène mutant. Aussi une seconde théorie a-t-elle vu le jour : HbS serait le fruit de mutations autonomes en Afrique et en Asie. Aux Indes, le maximum de fréquence est observé chez les indigènes Nilgiris qui seraient les vrais porteurs primitifs. Cette hypothèse est confirmée par une enquête de Wiekremashinghe en 1963 qui ne rencontre pas d'HbS chez les Veddas de Ceylan. Le présence d'HbS en Afrique serait le fruit d'une mutation survenue chez des populations du bassin du Congo. C'est à partir de ces deux foyers distincts que se serait faite la diffusion d'HbS et expliquerait sa répartition actuelle. Un problème est posé par HbS observée en Italie et en Grèce, tenue pour autochtone par certains auteurs, plus probablement liée aux armées des envahisseurs et aux troupes noires qu'elles s'associaient (26).

- Manifestations cliniques de l'HbS (31) (32)

L'état hétérozygote (30 à 40% d'HbS) est habituellement asymptomatique. Il ne présente pas de morbidité ou de mortalité particulière, mais un avantage sélectif par la protection qu'il confère vis-à-vis de la malaria. Cependant des complications thromboemboliques, survenues au cours d'épisodes hypoxémiques graves ont été signalées. Les vols à haute altitude sans cabine pressurisée ont révélé occasionnellement des infarctus de la rate, des hématuries et des hyposthénuries. Certains auteurs ont également rapporté une plus grande fréquence des infections urinaires au cours de la grossesse des femmes à trait drépanocytaire.

L'état homozygote (80 à 90% d'HbS) constitue une anémie hémolytique grave. Celle-ci est caractérisée par des crises (anémies aiguës avec ou sans aplasie médullaire, thromboses vasculaires) survenant sur un fond d'hémolyse chronique. L'anémie chronique est responsable d'une viscéromégalie et d'une réaction d'hyperplasie médullaire ainsi que du retard de croissance chez les enfants. Les crises aiguës sont fréquentes et graves, elles peuvent intéresser tous les systèmes :

- circulatoire (cœur pulmonaire, troubles de la pompe cardiaque...)
- respiratoire (infarctus pulmonaire, troubles de la diffusion des gaz)
- digestif (douleurs abdominales, infarctus mésentérique, lithiase biliaire)
- uro-génital (hématurie hyposthénurie, infarctus rénal, priapisme, complications de grossesse, accouchements prématurés, diminution de la fertilité)
- ostéo-articulaire (infarctus osseux, nécrose aseptique, ostéomyélite à salmonelles)
- neurologique (infarcissement du SNC avec hémiparésie, hémiplégie, encéphalopathies, méningites à pneumocoques)
- cutané (ulcères chroniques)
- hématopoiétique (auto-splénectomie par infarcissements successifs, crises aplastiques souvent liées à une infection bactérienne ou virale)

Les crises aplastiques semblent plus rares aux Etats-Unis qu'en Afrique; cela pourrait être dû à la plus grande fréquence des infections intercurrentes qui compliquent l'évolution de la maladie en Afrique; pour cette raison probable, les malades arrivent couramment à l'âge adulte aux Etats-Unis, alors que la mort précoce semble de règle en Afrique Occidentale et Centrale.

En outre, la susceptibilité particulière aux infections a été récemment étudiée, à l'effet de la splénectomie précoce s'ajoute, selon certains auteurs, une dysfonction des polynucléaires : les tests NBT seraient faussement négatifs en présence de bactérie et la réponse phagocytaire déficiente chez les patients HbS. Les

résultats concernant le test NBT sont cependant remis en question (33).

D'autres défauts de la réponse immunitaire ont été décrits en cas de sicklanémie :

- une réponse diminuée des AC après injections parentérales d'érythrocytes de mouton (34)
- une déficience de l'activité de l'opsonine labile à la chaleur (35)
- une anomalie dans le mécanisme d'activation du complément.

Une récente revue de la littérature associée à l'analyse d'une centaine de cas a permis à Karyalcin et collaborateurs (36) de préciser les manifestations cliniques rencontrées le plus souvent chez les homozygotes HbS (de 3 mois à 45 ans dans cette étude) :

- cardiomégalie et souffle cardiaque	80% des cas
- pneumonie à pneumocoques	43% des cas
- syndrome main-pied (dactylite)	15% des cas
- infarctus pulmonaire	12% des cas
- ulcères des membres inférieurs	55% des cas
- nécrose aseptique des os	11% des cas
- ostéomyélite à staphylocoques dorés ou à salmonelles	4% des cas
- jaunisse	55% des cas
- hépatomégalie	50% des cas
- splénomégalie (dans la petite enfance)	23% des cas
- hépatite	11% des cas
- calculs biliaires	9% des cas
- pyélonéphrite	17% des cas
- priapisme	5% des cas
- hématurie	7% des cas

Parmi ces 100 patients, 73 présentèrent 328 crises douloureuses, 13 crises hémolytiques, 8 crises de séquestration et 15 crises aplastiques.

Les données biologiques, en plus des signes d'anémie hémolytique, montraient chez tous les patients un défaut de concentration urinaire. Celui-ci s'explique par l'impossibilité de maintenir une concentration élevée des solutés dans les espaces de la medulla, car les érythrocytes subissent le sickling dans ce milieu hypertonique et hypoxique, ainsi le flux médullaire est diminué et la production d'un milieu hypertonique rendue difficile, en conséquence l'absorption

osmotique de l'eau est diminuée.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, les complications de la drépanocytose sont rares, car la présence d'HbF en quantité importante empêche la précipitation d'HbS.

En résumé, l'évolution clinique de la maladie sicklémique est celle d'une anémie hémolytique chronique, entrecoupée de crises qui sont plus fréquentes dans l'enfance et tendent à se raréfier à l'âge adulte (37).

Les patients qui présentent une association du gène HbS avec le gène β -thalassémique (qui diminue la synthèse de la chaîne β normale. Voir plus haut) souffrent d'une maladie hémolytique grave qui le plus souvent ressemble à l'anémie falciforme, mais présente occasionnellement le tableau clinique d'une thalassémie. Chez ces patients l'hypertrophie de la rate peut aller jusqu'à nécessiter une splénectomie.

L'hémoglobinoïde SC montre une évolution clinique plus atténuée de la drépanocytose. Il semblerait cependant que les thromboses vasculaires et les complications post-partum soient plus fréquentes en cas d'association HbS-HbC, qu'en cas de trouble HbS-HbS.

- Les possibilités thérapeutiques

Le traitement des sujets atteints de drépanocytose est aujourd'hui encore symptomatique. Pourtant "la compréhension moléculaire" du phénomène de sickling de l'HbS permet d'espérer pour un avenir proche un traitement efficace pour éviter les crises occlusives et aplastiques.

Celles-ci sont favorisées par de nombreux facteurs, notamment les infections, la fièvre, la déshydratation, le refroidissement brusqué, l'hypoxie et l'acidose. Le traitement doit donc tendre à exclure ces facteurs connus pour provoquer les crises et doit améliorer les conditions hémodynamiques et l'état d'oxygénation (38).

- une alimentation saine est essentielle; des suppléments d'acide folique sont recommandés, spécialement pendant la grossesse où guette l'anémie mégaloblastique,
- la prévention des infections, ou tout au moins le traitement rapide de celles-ci est important, en particulier, il faut recommander la prophylaxie malarique en Afrique (pas de protection vis-à-vis des Plasmodium autres que le Falciparum),
- une bonne hydratation évite la stase vasculaire et palie à l'incapacité des sujets sicklémiques à concentrer leurs urines,

- la prévention des refroidissements : en effet le froid provoque une vasoconstriction périphérique qui gêne le flux sanguin. Au contraire in vitro, l'abaissement de la température inhibe le phénomène du sickling.
- la rééducation et réhabilitation sociales des jeunes patients porteurs d'HbS qui ont de la peine à suivre une scolarisation régulière et assurer un métier actif en raison de leurs fréquentes absences. Ainsi des sujets dont l'espérance de vie est d'une trentaine d'années rejoignent vite le rang des inactifs. L'amélioration des conditions socio-sanitaires représenterait pour le bien-être du patient une contribution réelle bien que peu spectaculaire.

Le traitement des crises peut être résumé ainsi :

1. les crises aplastiques sont à traiter par des transfusions de sang, si l'examen de la moëlle osseuse révèle une transformation mégalo-blastique, l'administration d'acide folique est indiquée,
2. les crises hémolytiques sont également à traiter par des transfusions. Elles sont distinguées des crises aplastiques par une élévation du taux de bilirubine et du nombre de réticulocytes,
3. les crises de séquestration de grandes quantités de sang par le système réticulo-endothélial (spécialement le foie et la rate) sont particulières à l'anémie falciforme et résultent du phénomène de falciformation. Une fois l'auto-splénectomie réalisée, le patient est à l'abri de la séquestration splénique. Là encore la transfusion est le meilleur traitement. Mais il faut se rappeler que les patients atteints de drépanocytose vivent avec un taux moyen d'hémoglobine entre 6 et 10g/100 ml. Grâce à l'affinité moins marquée d'HbS pour O₂, celle-ci libère davantage d'oxygène dans les tissus que l'hémoglobine normale. Transfuser de tels patients peut être dangereux, en augmentant la viscosité du sang. En cas de transfusion, il faut préférer les culots globulaires de sang frais pour éviter la défaillance cardiaque.
4. les crises d'occlusion vasculaire sont les plus fréquentes et les plus caractéristiques de cette maladie. La prophylaxie est particulièrement importante. L'obstruction totale d'un vaisseau sanguin est irréversible; tant que le capillaire ne contient que peu de cellules "agglutinées", il peut être sauvé. L'occlusion vasculaire peut survenir partout dans l'organisme, elle entraîne des douleurs intenses et nécessite souvent l'hospitalisation. L'emploi d'un antibiotique à large spectre est justifié car les crises sont souvent déclenchées par une infection. Les analgésiques sont d'utilisation plus délicate : il faut craindre la coexistence d'une déficience en G-6PD et également le risque d'accoutumance et de toxicomanie. L'aspirine, grâce à son effet antagoniste vis-à-vis des prostaglandines impliquées dans la fonction plaquettaire pourrait théoriquement être recommandée lors de telles crises, d'autant plus qu'elle présente l'avantage potentiel d'acétyler

la chaîne N-terminale du polypeptide. Mais les premières études faites sur un nombre restreint de patients, trois, furent décevantes, principalement à cause des effets secondaires bien connus de l'aspirine (38).

L'hydratation au moyen de glucose à 5% a un double effet : le volume sanguin ainsi augmenté "lave" les vaisseaux où le sang circule mal. D'autre part, en raison de l'équilibre de Donnan, le glucose s'équilibrera avec les protéines intra-érythrocytaires et fera gonfler l'érythrocyte, d'où son action anti-sickling. Lors des crises occlusives sévères et résistantes aux traitements classiques, l'on peut envisager de procéder à une "exsanguino-transfusion" (transfusion de 6 litres aboutissant à échanger 80 à 90% du sang du patient) qui améliore les états désespérés en 24 heures. Mais en raison des risques élevés (risques circulatoires, risques d'hépatite virale, d'iso-immunisation et d'hémossidérose), cette mesure doit rester exceptionnelle (39).

L'oxygénothérapie en chambre hyperbare est controversée. Elle peut être efficace lors de crises osseuses douloureuses. Celles-ci sont liées à une anoxie locale réduisant oxyHbS en désoxyHbS cristalisable, d'où falciformation et obstruction des capillaires osseux de petit diamètre, l'anoxie ne fait alors que croître, elle crée un phénomène auto-entretenu (40).

Il y a de bonnes raisons théoriques pour penser que le bicarbonate de sodium, en prévenant l'acidose, diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (effet Bohr) et soit donc un traitement prophylactique efficace, car un acide stabilise la forme réduite de l'hémoglobine tandis qu'une base stabilise la forme oxygénée. Mais les auteurs sont partagés pour l'appréciation de ce traitement. Pour Huntsman, le bicarbonate réduit le nombre de crises occlusives chez les patients à hauts risques, spécialement avant les opérations chirurgicales et l'accouchement. Par contre, Man fait état d'une étude portant sur dix-huit enfants qui ont reçu du bicarbonate pendant douze mois (à une dose adaptée pour obtenir un pH urinaire acide), or ce traitement n'a pas permis de réduire la fréquence des crises. (41).

Le sulfate de Magnésium, grâce à ses propriétés anticoagulantes et vasodilatatrices peut également être employé lors des crises occlusives, en particulier lors de priapisme, à raison de 1 à 2 ml. intra-veineux, durant une à deux minutes. L'héparine serait efficace pour le traitement des infarctus graves de la moëlle osseuse. (42). Il faut enfin souligner que la splénectomie n'infléchit pas le cours de la maladie.

Traitements circonstanciels

Lors d'anesthésies de patients porteurs d'HbS, il faut éviter de pratiquer une induction sans oxygène et il faut abandonner l'usage du tourniquet. Si la nature de l'opération chirur-

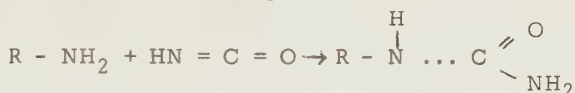
gicale rend l'hypoxie probable, une exsanguino-transfusion préalable devrait être pratiquée.

La grossesse et le post-partum restent dangereux pour les patientes atteintes de drépanocytose, bien que le traitement par l'acide folique ait pu réduire le taux de mortalité maternelle. Les ulcères cutanés doivent être traités conservativement.

Traitements expérimentaux

Les traitements les plus prometteurs visent à empêcher la formation de la boucle terminale Val 1-Val 6, et qu'ainsi carbamylée, la molécule d'HbS reste soluble sous sa forme désoxygénée.

1. En expérimentant l'effet de l'urée, il a été trouvé par hasard que le cyanate de sodium agit sur le NH_2 terminal de la valine et réalise la carbamylation de la molécule d'HbS.



La carbamylation par le cyanate, en agissant sur les acides aminés terminaux des chaînes α et β favorise l'oxyconfiguration (43), et augmente par là-même l'affinité d'HbS pour l'oxygène. De fait c'est la carbamylation des chaînes α qui a un effet favorable en désoxygénant l'HbS à une pO_2 plus basse. Les chaînes β au contraire, une fois carbamylées, ont une affinité diminuée pour l'oxygène et donc augmentent le seuil de pO_2 où l'HbS précipite. L'effet global est tout de même positif : les chaînes α sont deux fois plus carbamylées que les chaînes β et leur action domine. Malheureusement, l'HbS carbamylée au cyanate perd alors sa capacité à oxygéner les tissus, même avec un faible taux sanguin d'hémoglobine. Un patient traité au cyanate devra avoir une hématocrite plus élevée et donc une viscosité plus dangereuse (44).

Gillette en 1971, a démontré que les érythrocytes traités avec le cyanate voyaient leur morphologie bien conservée dans la circulation et leur durée de vie très sérieusement allongée (voir tableau 1) (45).

En 1974, le même auteur a publié les résultats d'un traitement chez 31 patients pendant 6 à 18 mois à raison de 10 à 35 mg. de cyanate/kg/24 heures, per os. Il a constaté qu'après 30 jours environ, 30 à 40% des tétramères d'hémoglobine ont des groupes carbamyl. La capacité du cyanate à diminuer l'hémolyse est confirmée par une baisse du taux de bilirubine et du nombre de réticulocytes lors du traitement. L'augmentation de la concentration en hémoglobine (de 3 à 38%) est proportionnelle à la dose de cyanate et résulte de la diminution de la destruction cellulaire (46).

T A B L E A U I

Demi-vie d'érythrocytes marqués au Cr₅₁
Sujets traités au cyanate de N. Gillette, 1971

	HbS	cellules non traitées	cellules traitées au cyanate de Na
<u>TEMOINS</u>			
M.S.	0	27 jours	-
R.K.	0	34 jours	-
<u>SICKLANEMIES</u>			
R.P.	91%	4,4 jours	18 jours
C.T.	92%	4,5 jours	18 jours
M.W.	93%	7 jours	21 jours
T.J.	91%	10 jours	19 jours
C.W.	71%	13 jours	20 jours
M.D.	79%	13 jours	22 jours
L.H.	78%	17 jours	27 jours
<u>MOYENNE</u>		9,9 jours	20,7 jours

Parce que le cyanate peut se combiner également avec d'autres protéines de l'hémoglobine, il a certains effets toxiques qui vont de la névrite périphérique à la formation de cataracte, et surtout, il cause une anorexie et une perte de poids (47). L'effet à long terme est encore inconnu, et une étude en double aveugle n'a pas encore été réalisée; il faut donc nuancer les résultats. Néanmoins, ce traitement s'avère efficace pour diminuer la fréquence des crises (de 3,6 à 2,1 crises par an), avec un meilleur effet sur les crises primitives que sur les crises secondaires à une infection ou à un autre stress.

2. Le carbamyl-phosphate qui est utilisé dans l'organisme pour la synthèse de l'urée, de l'arginine et du noyau pyrimidique, inhibe in vitro le phénomène de falciformation des érythrocytes désoxygénés. La concentration efficace est de 4 à 8 moles de carbamyl-phosphate pour un mole d'hémoglobine. L'efficacité est renforcée si l'incubation est faite dans une atmosphère riche en N_2 et CO_2 . HbS est modifiée par le carbamyl-phosphate : elle se sépare en deux fractions lors de l'électrophorèse à pH alcalin, l'un ayant la mobilité d'HbS, l'autre migrant avec HbA. (48). Cependant, aucun essai clinique de traitement par le carbamyl-phosphate n'a été décrit à ce jour.
3. Il a été démontré que l'urée n'est pas un traitement efficace en soi, mais par les impuretés que ses préparations contiennent, par exemple le cyanate de sodium (49).
4. Néanmoins, l'espoir d'un traitement simple, peu coûteux et efficace est né lorsqu'il a été démontré que les patients atteints de drépanocytose souffraient d'une déficience en zinc (les taux de zinc du plasma, des globules rouges et des cheveux sont diminués. L'augmentation de l'excrétion urinaire du zinc en serait la cause). Le retard de croissance et l'hypogonadisme, fréquents en cas d'anémie falciforme, sont vraisemblablement à mettre en rapport avec la diminution de cet oligo-élément dans l'organisme (50).
De plus le zinc a pour effet d'augmenter l'affinité pour l'oxygène en se liant à l'hémoglobine au niveau des sites des dimères; et il accentue la filtrabilité des drépanocytes (51). Cet effet, obtenu avec de très faibles concentrations de zinc, suggère une action de celui-ci sur la membrane de la cellule falciforme. Or il a été prouvé que le calcium, s'accumulant dans les érythrocytes, diminue leur déformabilité (52). L'incorporation de calcium dans le drépanocyte ou l'érythrocyte normal est diminuée de 50 à 80% en présence du zinc. Ce serait donc l'antagonisme zinc-calcium qui serait responsable de l'effet bénéfique du zinc sur la membrane drépanocytaire, en lui conservant sa capacité de se déformer in vitro.
Des essais cliniques de traitements oraux par le zinc montrent que les symptômes des patients sont notablement diminués, en particulier il y a une action favorable sur les douleurs (diminuées parce que l'obstruction des vaisseaux serait moins marquée, les

drépanocytes se déformant mieux grâce au zinc ?).

D'autre part la thérapie par sulfate de zinc permet aux patients de grandir et de prendre du poids. Mais il faut attendre les résultats d'un essai clinique en double-aveugle pour mieux juger de l'effet du zinc, en particulier s'il peut diminuer la fréquence des crises. On peut enfin relever que l'administration de zinc diminue le pool du cuivre et du magnésium de l'organisme, en plus il intervient dans la synthèse de l'urée et de l'ammoniac; il faudra donc tenir compte de ces effets lors de traitements à long terme.

5. Le traitement des crises sicklanémiques par le venin de serpent (Pit Malayan Viper = Arvin R) a été proposé par Gilles en 1968. Ce venin contient un enzyme anticoagulant qui induit la défibrination (un caillot volumineux ne peut être formé, seuls le sont de micro-caillots friables). Cet enzyme n'agit que pendant 24 heures et n'intervient pas sur d'autres protéines de la coagulation.
Lors d'un essai clinique sur 11 patients nigériens, 2 à 5 U/kg. de cet enzyme furent administrés par voie parentérale toutes les 12 heures de façon à maintenir la défibrination. Les auteurs ont constaté une amélioration et même la disparition des signes de crise 2 à 3 heures après le début du traitement. Mais la durée des crises peut varier de quelques heures à plusieurs semaines, si bien que l'appréciation objective d'un tel traitement est difficile. Il n'est pas sans danger puisque les complications constatées vont de l'hématurie à l'hémorragie gingivale (53).
6. Plus récemment, Roth, en 1975, propose l'emploi des moutardes azotées qui inhibent in vitro la polymérisation de la désoxy-HbS. Pour déterminer la fiabilité de l'emploi de ces agents alkylants dans un traitement extra-corporel, l'auteur a choisi d'analyser plusieurs paramètres. Cela lui permet de conclure que l'affinité pour l'oxygène et le transport d'oxygène par les érythrocytes sicklés ne sont pas affectés par ces substances si toxiques dans d'autres contextes. Mais il s'agit-là de données expérimentales non confirmées encore par des études cliniques (54).
7. Une autre possibilité thérapeutique proposée par Rumen en 1975 est, elle aussi, basée sur des études in vitro. Trois acides aminés, l'homosérine, l'asparagine et la glutamine, sont actifs rapidement, à faible dose et température ambiante : ils diminuent l'affinité d'HbS pour l'oxygène mais cet effet négatif est compensé par leur capacité à inhiber la polymérisation. Le mécanisme en est inconnu, mais il diffère probablement de celui par lequel agit le cyanate. Cette observation est intéressante car elle pourrait déboucher sur un traitement peu nocif, à base d'un régime alimentaire riche de ces trois acides aminés (55).
8. Récemment, ont été étudiées in vitro, les propriétés d'un nouvel agent "anti-sickling". Il s'agit du diméthyl-adipidimate = DMA,

connu pour lier par covalence les groupes aminés des polypeptides. In vitro, il se révèle efficace en inhibant l'aggrégation de l'HbS désoxygénée, même si la désoxygénation est supérieure à 90%. Il semble que se soit là le résultat d'une modification structurale de l'HbS par le DMA qui agit sans déplacer vers la gauche la courbe de dissociation d'oxygène de l'hémoglobine comme le fait le cyanate (56) (57).

Cet agent mérite donc d'être l'objet d'études in vivo qui confirmeraient ces données prometteuses.

9. Un autre composé chimique, dérivé d'une plante utilisée au Nigéria comme "dentifrice" a fait la preuve de propriétés anti-sickling originales. Il s'agit du 3-4 dihydro-22 diméthyl 2 H 1 benzopyram 6 butyric acid ou DBA. Il inhibe complètement la polymérisation d'HbS in vitro à une concentration de 13 mM sans déplacer la courbe d'affinité pour l'oxygène. Contrairement aux autres agents anti-sickling efficaces, il ne se lie pas aux chaînes α ou β mais agit par interaction avec la membrane cellulaire (58). Bien que ce composé ne soit pas toxique chez la souris, d'autres études sont nécessaires afin de le tester davantage.
10. L'effet des prostaglandines sur les érythrocytes falciformes a lui aussi été étudié; mais ces substances aux effets multiples ne semblent pas pouvoir être d'un usage thérapeutique puisqu'au contraire la Prostaglandine E2 accentue la rigidité de la membrane et ainsi accélère la falciformation (car elle augmente l'entrée du calcium dans la cellule lors de conditions d'hypoxie ou de stase); en plus elle joue un rôle délétère sur le transport de l'oxygène par HbS et augmente la formation de méthémoglobine, intervenant donc de façon tout à fait négative dans le métabolisme de l'HbS (59) (60).
11. L'espoir que l'anémie falciforme puisse être traitée par les hormones androgènes comme les anémies dégénératives, est déçu. Au contraire, lors d'un traitement d'épreuve par la dromostanolone, nouvel androgène oral, administré à douze patients HbS, il a été constaté que trois patients développèrent des crises au cours du traitement alors qu'ils en étaient exempts depuis plusieurs mois (61). Cela peut s'expliquer par la stimulation de l'érythropoïèse produite par la dromostanolone : cette augmentation de la masse cellulaire peut précipiter les crises vaso-occlusives. Cette hormone ne peut donc pas influencer favorablement l'anémie falciforme car elle ne peut modifier les caractéristiques physiques et chimiques des drépanocytes. Cependant, une autre hormone, telle l'oxymétholone, pourrait être utilisée, malgré son hépatotoxicité, chez des adultes qui ont peu de crises douloureuses mais souffrent surtout des symptômes de l'anémie et effets secondaires de celle-ci (62).
Peut-être les progestatifs qui inhibent le sickling in vitro et lorsqu'ils sont administrés par voie parentérale, sont-ils à conseiller pour la contraception des femmes atteintes de drépanocytose (63).

12. L'avenir à long terme repose sur la chirurgie génétique. S'il était possible de diminuer la production d'hémoglobine adulte en faveur de l'hémoglobine foetale, une grande amélioration clinique pourrait en être attendue. Cela rejoindrait la situation des nouveaux-nés qui sont asymptomatiques grâce à la présence d'HbF. Par ailleurs les patients double-hétérozygotes HbS- α -thalassémiques ont une évolution clinique bénigne. On pourrait donc manipuler les gènes de la chaîne γ ou de la chaîne α et améliorer le devenir des patients atteints de drépanocytose (38). Mais cette perspective est encore lointaine. On peut encore rêver aux greffes de moëlle osseuse qui, diluant les cellules anormales au milieu de cellules normales, pourraient diminuer les phénomènes vaso-occlusifs. Mais ces transplants sont à l'heure actuelle encore aléatoires.

3. LE DEPISTAGE

Durant la vie foetale et les premier mois après la naissance, la composition de la molécule d'hémoglobine, en particulier la globine, varie considérablement car plusieurs types de chaînes polypeptidiques sont synthétisées successivement (Fig. 5). Chez l'adulte :

HbA₁ ($\alpha_2\beta_2$) représente plus de 95% de l'Hb totale

HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) représente plus de 3% de l'Hb totale

HbF ($\alpha_2\gamma_2$) représente moins de 2% de l'Hb totale

A la naissance HbF ($\alpha_2\gamma_2$) prédomine. Elle est synthétisée dans le foie et la rate, alors qu'HbA est formée dans la moëlle qui peu à peu, prendra le relais des organes érythropoïétiques foetaux. L'hémoglobine du cordon d'un nouveau-né a la composition suivante :

HbF 50 à 85 %

HbA₁ 15 à 40 %

HbA₂ < 1,8%

HbBarts γ_4 < 0,2%

Cette composition de l'hémoglobine à la naissance, sensiblement différente de celle de l'adulte, explique pourquoi les thalassémies (défaut de synthèse d'une ou de plusieurs chaînes) ne peuvent être détectées par une simple électrophorèse à ce moment-là. Il faut avoir recours à l'étude de la radio-activité incorporée aux acides aminés pour établir le rapport de production des chaînes α/β ou par d'autres artifices (64).

Par contre, un dépistage de la drépanocytose (anomalie ponctuelle de la chaîne β) peut être envisagé dès le moment où la chaîne β est synthétisée, c'est-à-dire dès la sixième semaine d'âge foetal.

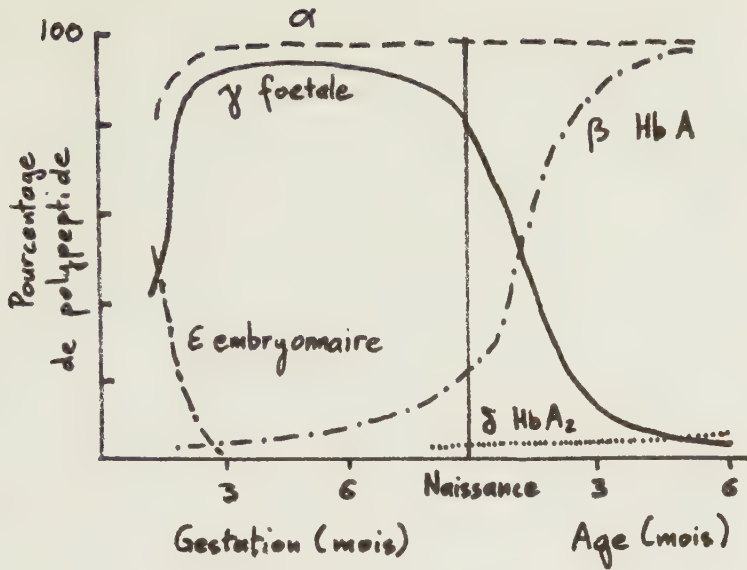


Figure 5. : Le développement des chaînes de l'hémoglobine humaine chez l'embryon, le foetus et l'enfant.
(selon E.R. Huehus et Coll. Cold Spring Harbour Symp. Quant. Biol. 29 : 327, 1964)

Ainsi, plusieurs équipes américaines pratiquent-elles le diagnostic prénatal d'HbS par la technique de l'aspiration trans-abdominale placentaire, avec l'aide des ultra-sons, à l'âge foetal de 20 semaines environ (65). Cette méthode "sans gros risques" selon les auteurs, permet d'obtenir des érythrocytes du foetus qui contiennent 5 à 11% d'HbA₁. Sur cette proportion d'HbA₁, il est facile de distinguer l'HbS mutante. Par contre, il est difficile de diagnostiquer les cas de β -thalassémie car la quantité de chaîne β varie pour les foetus de même âge (66).

Cette nouvelle possibilité de diagnostic à l'âge foetal, une fois perfectionnée encore, permettra d'effectuer un avortement si le foetus est homozygote pour l'HbS. C'est d'ailleurs le but de tout dépistage in-utéro d'une maladie moléculaire. Si pour des raisons religieuses ou éthiques on est contre l'avortement thérapeutique, alors toute amniocentèse devient inutile. Si cette méthode se généralisait par contre, le diagnostic des hémoglobinopathies à la naissance serait quelque peu évincé. Les études pratiquées sur les nouveaux-nés sont de toute façon rares. La plupart des statistiques publiées concernant le dépistage des hémoglobinopathies chez des patients hospitalisés, enfants ou adultes (67).

Il faut cependant relever les publications sur de nouvelles techniques de dépistage rapide qui devraient permettre des études sur de vastes échelles, moins onéreuses en personnel.

Ainsi, Sarthou décrit une microméthode qui utilise le papier buvard (cf. le test de Guthrie pour le dépistage de la phénylcétonurie) aisément transportable sur de grandes distances. La goutte de sang absorbée sur le papier est éluee au Drabkin et la cyanhémoglobine ainsi obtenue migre sur gel d'acétate de cellulose. Les résultats seraient comparables à ceux obtenus par macrométhode (68).

Une équipe de Los Angeles a pratiqué récemment une vaste détection de la drépanocytose à la naissance en utilisant la chromatographie sur de petites colonnes de Sephadex. Cette méthode est fiable, bon marché, rapide (69). Une autre possibilité utile pour le dépistage de masse est celle d'utiliser du sang capillaire sur des tubes de microhématocrite contenant de l'héparine (70). Ces trois méthodes peuvent rendre plus facile le dépistage que l'OMS recommande d'effectuer sur toutes les populations habitant dans la ceinture sicklémique.

Pour un dépistage effectué à la naissance, la méthode la plus simple pour obtenir l'échantillon de sang est celle d'utiliser le sang du cordon avant la ligature, ce qui nécessite la collaboration des sages-femmes mais ne fait courir à l'enfant aucun risque d'infection lors du prélèvement. Ce dernier facteur est à prendre en considération lorsqu'on connaît les conditions matérielles et sanitaires qui règnent dans la plupart des maternités africaines.

L'utilité d'un dépistage pour une maladie telle que la drépanocytose a été mise en doute. Il n'existe pas encore de traite-

ment curatif ou préventif des crises efficace, mais les recherches physiopathologiques ouvrent de nouveaux horizons thérapeutiques, ainsi qu'on l'a vu plus haut.

D'autre part, cette maladie atteint et tue précocément environ 1% de tous les enfants qui naissent en Afrique Tropicale c'est-à-dire qu'elle provoque le décès d'environ 80'000 nourrissons chaque année (22). Cette hémoglobinopathie constitue donc un problème majeur de la Santé Publique pour tous les pays d'Afrique Tropicale et dans une moindre mesure dans tous les pays où HbS est présente. Il semble donc important, parallèlement aux recherches thérapeutiques de pouvoir élaborer une stratégie socio-économique de lutte contre l'affection (qui passe également par l'amélioration de la nutrition et du niveau d'hygiène).

La sensibilisation politique aux besoins sanitaires d'une population passe par le dépistage qui rend compte de l'importance relative de telle ou telle affection au sein de la population.

En 1971, les Etats-Unis ont déclaré la guerre à la drépanocytose et ont organisé une grande campagne d'information et de dépistage de cette maladie (campagne à laquelle a même participé le parti des Black Panthers !). Lorsque le bilan de cette campagne a été fait, des auteurs ont mis en doute l'utilité des tests pour le dépistage d'HbS. Actuellement ce dépistage ne peut aboutir qu'à un conseil génétique. Ce qui, au mieux, ne diminuera guère rapidement le taux de fréquence de cette maladie. Petrakis (71) a calculé que ce taux passerait de 9% à 3,8% en dix générations, si chaque couple d'hétérozygotes HbS n'a aucun enfant. Stamatoyannopoulos (8) quant à lui pense que les conseils génétiques ne sont pas suivis par les hétérozygotes et produisent des effets non bénéfiques du point de vue psycho-social. Ainsi une équipe pédiatrique de Seattle a-t-elle étudié les effets produits 14 mois après un dépistage chez des enfants HbS et leurs familles : malgré l'information reçue, les parents avaient une idée peu claire de la signification du "trait drépanocytaire", ils l'associaient à une maladie, leurs enfants subissaient des restrictions physiques et psychiques qui aboutissaient à une augmentation de la morbidité et des risques de désordres psycho-sociaux. Si bien que tout dépistage pour la drépanocytose a été banni dans cette ville (72).

D'autres équipes au contraire cherchent à affiner leurs méthodes de conseils génétiques et ses modalités afin d'en accroître l'efficacité (73).

En Afrique, les méthodes de conseil génétique doivent être particulières à chaque contrée et tenir compte des valeurs culturelles propres, et du niveau socio-économique (habitat rural ou urbain en particulier). Lors d'un congrès qui s'est tenu à Abidjan en 1975, plusieurs pays (Côte d'Ivoire, Cameroun, Ghana, Nigéria) ont fait état de programmes de conseil génétique aux porteurs d'HbS. Mais il est trop tôt pour juger de l'efficacité de tels programmes sur le taux de fréquence du gène drépanocytaire (cf. Petrakis).

Pour en revenir à la situation de l'Algérie et plus précisément à la région oranaise, il était intéressant de faire une étude statistique sur une population de nouveaux-nés afin de dresser une carte de fréquence de la drépanocytose dans cette région. Moins pour organiser un centre de conseil génétique que pour sensibiliser les médecins à cette maladie, et augmenter les chances que le diagnostic soit posé lorsque les conditions cliniques peuvent le faire suspecter. En Algérie, il est particulièrement peu probable que des conseils génétiques soient réellement efficaces, vu que la contraception y est quasiment ignorée. Mais chaque enfant qui passe par les structures sanitaires devient porteur d'un carnet de santé. Un diagnostic de drépanocytose posé à la naissance pourrait faciliter le traitement et éviterait certaines complications ou certains gestes médico-chirurgicaux inutiles.

4. ETUDE PRATIQUE

- Méthode

Des échantillons de sang du cordon de chaque nouveau-né d'une des maternités d'Oran ont été prélevés quotidiennement pendant dix semaines. Chaque tube contenait 0,5 cc. d'oxalate de sodium et 2-3 cc. de sang. Dans les 24 heures, ces échantillons dûment numérotés avec le nom et l'adresse de la mère, furent apportés au laboratoire. On procèdera alors aux recherches d'HbS.

1. test de falciformation

Ce test d'orientation est basé sur le fait que la falciformation des hématies contenant de l'HbS est favorisée par une baisse de l'oxygène. Celle-ci est réalisée par une solution acqueuse de métabisulfite de sodium à 2%. Dans ce milieu, les érythrocytes HbS prennent une forme de faucille ou de croissant (74). Les étapes suivantes conduisent à l'électrophorèse de l'hémoglobine :

2. préparation de l'hémolysat

Pour ce faire, les hématies sont soigneusement "lavées" avec un sérum pathologique. Le culot globulaire ainsi obtenu est hémolysé par le réactif "Reagent Hemolysate", à raison de deux gouttes de réactif pour 0,5 cc. de culot globulaire. L'hémolysat est alors placé dans une chambre froide où il peut être stocké plusieurs mois. Dans notre cas, c'est après une ou deux semaines que l'échantillon est repris pour subir une dilution à 3% (calculée après la lecture au photomètre). L'échantillon est enfin prêt pour l'électrophorèse proprement dite (fig. 6).

3. l'électrophorèse est réalisée sur acétate de cellulose (75)

Appareillage : "millopore. Zone electrophoreses system". (fig. 7). Les bandes de papier "Millipore" sont plongées dans

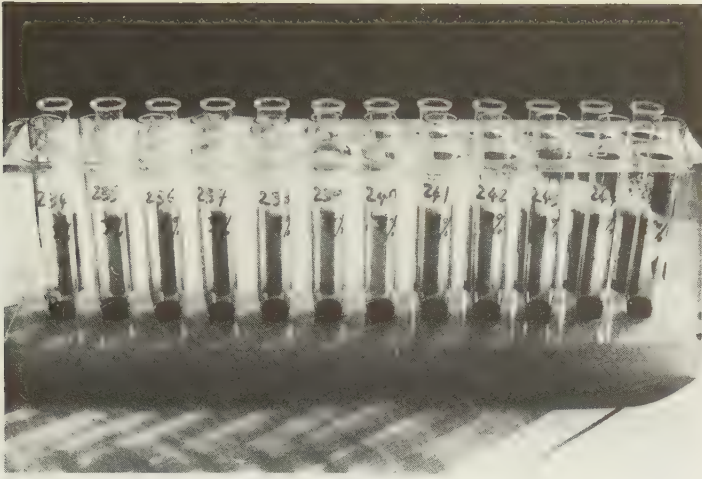


Figure 6. : En cours de dilution. Au premier plan les hémolysats à diluer. Au second plan 20 μ l. du culot dans 5 cc. de solution de Drabkin pour lire la concentration de l'hémolysat.

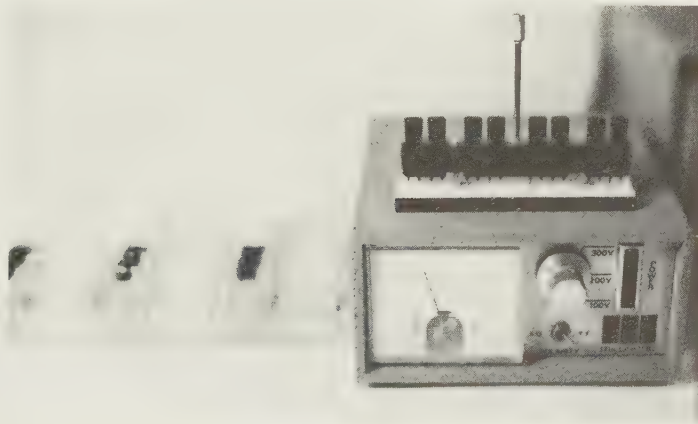


Figure 7. : Générateur à droite.
Cuves à migration à gauche.

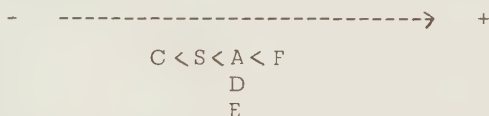
dans le tampon Tris-EDTA-acide borique, puis séchées. Ensuite elles sont placées dans des cuves contenant du barbital, 1 μ l. d'hémolysat est alors appliqué sur le papier pendant 30 secondes, à 2 cm. de la cathode (Fig. 8). Le courant (200 volts) est branché au générateur pendant 45 minutes. Puis les bandes "Millipore" sont passées dans le colorant "Ponceau" (Ponceau S. dye 1,8, acide trichloracétique 26,8. Acide sulfosalicylique 26,8) ainsi que dans trois bains successifs d'acide acétique glacial (Fig. 9). Pour faire la lecture, on rend transparent la bande "Millipore" avec de l'acétate d'éthyl. La lecture de la migration est faite au "Phoroscope Electrophoresis Densitomètre" (Fig. 10) (Fig. 11).

Les migrations de l'hémoglobine faites sur acétate de cellulose donnent des résultats comparables à celles faites sur papier et la manipulation est plus facile. En appliquant un courant de 200 volts, 45 minutes suffisent pour obtenir des séparations nettes des fractions. La dissolution rapide et complète dans l'acide acétique en fait le support de choix pour le dosage des fractions.

Cette électrophorèse sur acétate de cellulose est réalisée à un pH de 8,7. A ce pH alcalin, HbS migre plus lentement que HbA et HbF, plus vite que HbC, HbE, et à la même vitesse que HbD.



Pour distinguer HbS d'HbD, nous avons procédé à une électrophorèse sur gélose à un pH de 6,2 (obtenue par un mélange de solution de citrate bisodique et d'acide citrique) et l'on obtient alors les résultats suivants : (76)



Pour vérifier les résultats, nous avons utilisé le test de solubilité de l'Hb réduite qui permet d'identifier qualitativement HbS; l'hémolysat est mélangé à une solution contenant de l'hydrosulfite de sodium et des tampons de phosphates, à une température proche de 20° C : dans ces conditions, seule l'HbS précipite.

- Résultats

Sur les 310 échantillons de sang de cordon réunis lors de ce travail, 8 ont dû être retirés, soit en raison de leur non-migration

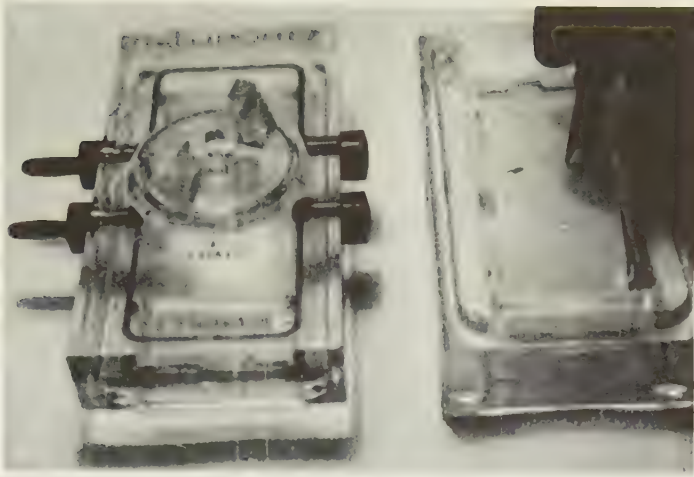


Figure 8. : Application de l'hémolysat



Figure 9. : Bains d'acide acétique glacial

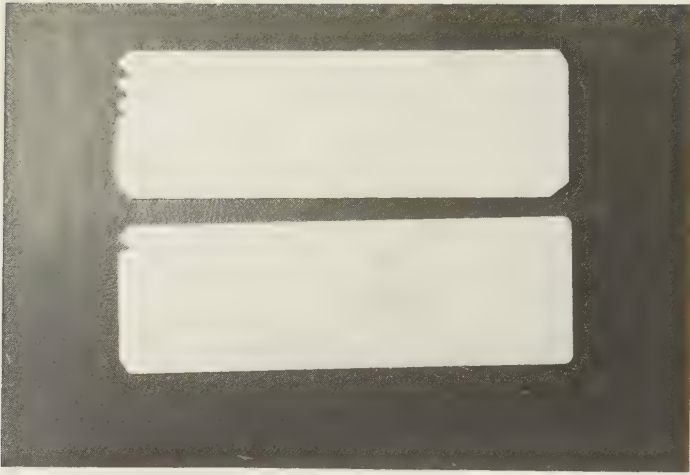


Figure 10. : Papiers filtres après la migration

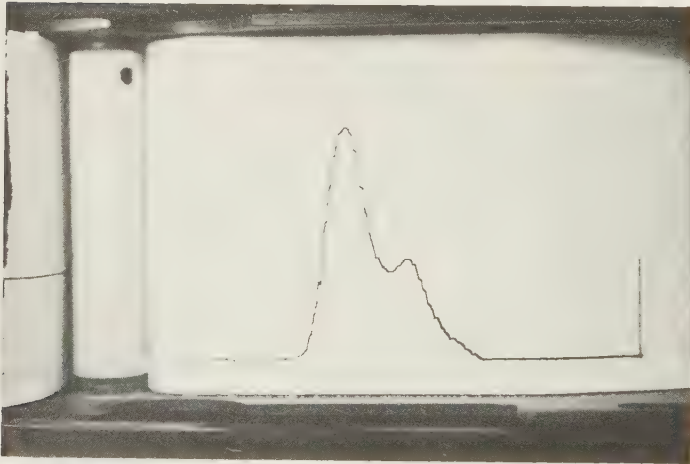


Figure 11. : Les diverses concentrations des fractions d'hémoglobine différentes sont exprimées par une courbe sur l'écran du densitomètre

soit parce que l'échantillon s'était égaré entre le moment de la préparation de l'hémolysat et l'électrophorèse proprement dite.

Sur 302 nouveaux-nés restant dans l'étude, deux ont été trouvés porteurs d'HbS, ce qui représente un taux de 6,6 enfants atteints de drépanocytose sur 1'000 naissances.

Enfant B.A., né le 06.11.1975 :

- test de falciformation +
- électrophorèse Hb : 26% HbS au densitomètre
71% HbF au test de dénaturation alcaline
3% HbA

Enfant B.F., né le 30.11.1975 :

- test de falciformation -
- électrophorèse Hb : 24% HbS
62% HbF
14% HbA

Ces taux importants d'HbS (normalement absente) par rapport au faible taux d'HbA (qui représente normalement à la naissance 15 à 40% de l'hémoglobine totale) signifie que les nouveaux-nés sont homozygotes pour HbS.

Les études familiales de ces deux cas n'ont pas pu être réalisées, les parents ne répondant pas aux diverses convocations qui leur furent adressées. On peut imaginer qu'ils ne comprenaient pas l'utilité d'un tel contrôle, puisque le nourrisson concerné ne paraissait pas malade durant les premiers mois de sa vie.

- Discussion des résultats

Les principales causes d'erreur lors de l'électrophorèse de l'hémoglobine sont dues à une mauvaise préparation des hémolysat, mal débarrassés de leur impuretés, en particulier protéines et stroma des globules rouges. Lors de ce travail le "lavage" des hématies a été réalisé de façon identique pour chaque échantillon, toujours par la même personne.

Le test de falciformation ne semble guère fiable pour le dépistage de la présence d'HbS à la naissance. En effet il n'a été trouvé positif que dans l'un des deux cas où la migration électrophorétique a révélé ultérieurement une drépanocytose. Est-ce en raison de la forte proportion d'HbF par rapport à l'HbS ?

Quant à l'incidence trouvée dans 6 o/oo de drépanocytose chez des nouveaux-nés, elle doit être proche de la réalité pour la population concernée. Elle est inférieure à celle trouvée lors de l'étude réalisée récemment à la Clinique de Pédiatrie du Centre

Hospitalier Universitaire d'Oran par les Docteurs AguerCIF et Benabdallah sur des enfants hospitalisés dans le service et qui montrait un taux légèrement supérieur :

11 % homozygotes HbS

78 % hétérozygotes HbS/HbA

11 % hémoglobinoPathie mixte HbF/HbS

3,7% hémoglobinoPathie mixte HbC/HbS

Cette étude s'adressant évidemment à un échantillon de population "haut risque". Un tiers des enfants porteurs d'HbS habitaient Mostaganem qui semble être un "foyer" de drépanocytose. Or dans la Maternité qui fut le lieu de récolte des échantillons étudiés ici, aucune femme originaire de Mostaganem n'a accouché durant la période étudiée.

D'autre part, les prélèvements n'ont été donc faits que dans l'une des quatre Maternités d'Oran pour des raisons pratiques d'organisation et pour la constance de la collaboration avec les sages-femmes. Il s'agissait d'une clinique d'obstétrique pour accouchements sans complications. Or les grossesses des femmes porteuses du trait drépanocytaire ou homozygote pour ce gène sont souvent grevées de complications susceptibles d'éloigner ces femmes de notre Maternité.

Idéalement le dépistage des nouveaux-nés porteurs d'HbS aurait dû comprendre la totalité des enfants nés à Oran durant une période donnée : cela revenait à obtenir tous les échantillons de sang de cordon des quatre Maternités de la ville et ceux des enfants nés à domicile (dont le nombre est élevé et non connu ¹). Le taux annuel des naissances à Oran est de l'ordre de 30'000 à 60'000. Un tel nombre de prélèvements aurait nécessité un personnel et un matériel trop important pour les conditions actuelles en Algérie.

Il est étonnant que nous n'ayons pas découvert de cas d'hétérozygotes HbS. Peut-être la bande de précipitation d'une très faible quantité d'HbS a-t-elle été mal analysée lors de l'électrophorèse. Cette sous-évaluation, et encore la fréquence du gène est difficile à préciser, sauf si l'on réalise simultanément une étude d'incorporation in vitro avec calcul des rapports de synthèse β^S/α ou β^S/γ β^3/β que l'on comparerait à leur valeur statistique pour l'âge. Cette étude serait destinée à déterminer le degré d'homozygotie et d'hétérozygotie, ou bien il faudrait faire une étude complémentaire après l'âge de 6 mois (que nous projetions de réaliser simultanément à l'enquête familiale et qui ne put se faire comme nous l'avons vu plus haut).

L'analyse statistique du résultat est bonne puisque "p", l'écart standard de cette distribution, "p" est égal à 0,028 alors qu'il est significatif s'il est inférieur à 0,05.

5. CONCLUSION

La fréquence de cette anomalie hémoglobinique qu'est la drépanocytose déterminée à la naissance, permet dans l'état actuel de la recherche faite par l'équipe de la Pédiatrie d'Oran, de comparer les fréquences déterminées par d'autres équipes algériennes et surtout d'évaluer la charge de cette pathologie sur la Santé Publique, l'espérance de vie et l'activité économique.

0,6% de fréquence de la drépanocytose correspond à la fréquence globale de toutes les cardiopathies congénitales, et justifie donc des efforts de diagnostic, de traitement et de conseil génétique correspondants.

6. RESUME

Le but de ce travail était de déterminer la fréquence de la drépanocytose dans la population d'Oran (Algérie).

Pour ce faire, nous avons réalisé des électrophorèses d'hémoglobine (sur acétate de cellulose) à partir de sang du cordon ombilical de 310 nouveaux-nés d'une Maternité d'Oran. Sur les 302 échantillons retenus, nous avons découvert deux cas de drépanocytose, ce qui représente un taux de 0,6%. Ce taux est légèrement inférieur à celui trouvé chez les enfants hospitalisés à Oran, ou chez les populations du Centre et de l'Est algérien.

La valeur d'un tel dépistage est discutée, au vu des résultats obtenus par une campagne de dépistage et de lutte contre la drépanocytose faite aux Etats-Unis dès 1971, et des conclusions du Symposium d'Abidjan (1975) concernant l'anémie falciforme.

La connaissance des mécanismes physiopathologiques de cette maladie ayant rapidement progressé ces dernières années, nous avons en outre tenté de faire le point sur les connaissances actuelles et les nouvelles thérapeutiques proposées.

SUMMARY

This work was accomplished in order to find the frequency of the sickle cell disease affecting the population of Oran (Algeria).

To do so, we performed haemoglobin electrophoresis (with substrate of cellulose acetate) on umbilical cord blood from 310 new-borns in a Maternity Hospital in Oran. We found two cases of sickle cell disease out of 302 samples, which represents a rate of 0,6 per cent. This incidence is somewhat lower than the rate among hospitalized children in Oran, or among the general population of central or East Algeria.

The utility of such a mass screening is arguable considering

the results of "the great war against sickle cell disease" in the United States in 1971 and the conclusions of the Abidjan Congress, 1975.

Because of the improved understanding of the physiopathology of sickle cell disease in the last few years, we also endeavoured to review today's knowledge and the newly proposed therapy for sickle cell disease would indeed give more sense to screening efforts.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Finch, J.T. & Coll. : Structure of sickled erythrocytes and of sickle cell haemoglobin fibers. Proc. Natl. Acad. USA 70 : 718, 1973.
2. Serjeant, G.R. & Coll. : Irreversibly sickle cell, a determinant of hemolysis in sickle cell anaemia. Br. J. Haematol. 17 : 527, 1969.
3. Seakins, M. & Coll. : The oxygen dissociation curve of red cells in sickle cell anaemia. J. Clin. Invest. 52 : 422-432, 1973.
4. May, A., Huehns, E.R. : The concentration dependance of the oxygen affinity of haemoglobin S. Br. J. Haematol. 30 : 317-335, 1975.
5. Moffat, K. : Gelation of sickle cell haemoglobin : effects of hybrid tetramer formation in haemoglobin mixtures. Science 185 : 274-276, 1974.
6. Roth, E.F. Jr. & Coll. : Observations on the mechanical precipitation of oxy HbS and other mutants. Blood 45 : 377-386, 1975.
7. Perrine, R.P. & Coll. : Benign sickle cell anaemia. Lancet 7788 : 1163-1167, 1972.
8. Stamatoyannopoulos, G. & Coll. : A new form of hereditary persistence of foetal haemoglobin in Blacks and its association with sickle cell trait. Blood 46 : 683-692, 1975.
9. Fraser, G., Mayo, O. : Textbook of human genetic. Blackwell Sci. Public., London, 1975.
10. Huisman, T.H.J. & Coll. : Evidence for multiple structural genes for the gamma chain of human foetal haemoglobin in hereditary persistence of foetal haemoglobin. Ann. NY Acad. Sci. 165 : 320-331, 1969.
11. Schroeder, W.A. & Coll. : Postnatal changes in chemical heterogeneity of human foetal haemoglobin. Pediat. Res. 5 : 493-499, 1971.
12. Weatherall, D.J., Clegg, J.B. : Hereditary persistence of foetal haemoglobin. Br. J. Haematol. 29 : 191-198, 1975.
13. Weatherall, D.J. & Coll. : A new form of hereditary persistence of foetal haemoglobin characterized by uneven cellular distribution of HbF and the production of haemoglobins A and A₂ in homozygotes. Br. J. Haematol. 29 : 205-220, 1975.

14. Kabat, D. : Gene selection in haemoglobin and in antibody-cells. *Science* 175 : 134-140, 1972.
15. Carell, R.W. & Coll. : HbF Auckland Gy 7 Asp→Asn : further evidence for multiple genes for the γ chain. *Biochem. Biophys. Acta* 365 : 323-327, 1974.
16. Sofroniadou, K. & Coll. : Globin chain synthesis in the greek type (A γ) of hereditary persistence of foetal haemoglobin. *Br. J. Haematol.* 29 : 137-148, 1975.
17. Nathan, D.G. : Thalassemia. *N. Engl. J. Med.* 286 : 386-594, 1972.
18. Huisman, T.H.J. & Coll. : Heterogeneity of foetal haemoglobin in homozygotes and in conjunction with beta-thalassemia. *N. Engl. J. Med.* 286 : 711-713, 1972.
19. Fogarty, W.M. Jr. & Coll. : Absence of HbA in an individual simultaneously heterozygous in the genes for hereditary persistence of foetal haemoglobin and beta-thalassemia. *Br. J. Haematol.* 26 : 527-533, 1974.
20. Makler, M.T. & Coll. : A new variant of sickle cell disease with high levels of foetal haemoglobin homogeneously distributed within red cells. *Br. J. Haematol.* 26 : 519-526, 1974.
21. Labie, D., Dreyfus, J.C. : Les hémoglobinopathies par trouble de synthèse de l'hémoglobine. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 11 : 83-94, 1971.
22. OMS : Hémoglobinopathies et troubles apparentés. Rapport technique No 338, 1966.
23. Raper, A.B. : Further observations on sickling and malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 53 : 110-117, 1959.
24. Miller, J.J. & Coll. : Sickle cell disease and malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 50 : 294, 1956.
25. Power, H.W. : A model of how the sickle cell gene produces malaria resistance. *J. Theor. Biol.* 50 : 121-127, 1975.
26. Bernard, J., Ruffié, J. : Hématologie géographique. Masson, Paris, 1972.
27. Kerbouche : Thèse de la Faculté de Médecine de l'Université d'Alger. 1965.
28. Chirk Belhadj : Thèse de la Faculté de Médecine de l'Université d'Alger, 1971.

29. Rapezzi : Thèse de la Faculté de Médecine de l'Université de Marseille, 1960.
30. Colonna : Communication personnelle à la Société Algérienne de Médecine, 1975.
31. Winthrobe, M.M. : Clinical haematology. Lea & Febiger, 7ème Edition, 1974.
32. AguerCIF M. : Problèmes actuels de pathologie moléculaire en hématologie. Med. et Hyg. 31 : 357-365; 405-411; 576-581, 1972.
33. Walters, T.R., Reddy, B.N. : Sick cell anaemia and the NBT test. J. Clin. Path. 27 : 783-785, 1974.
34. SchwarzT, A.D., Pearson, H.A. : Impaired antibody response to intravenous immunisation in sick cell anaemia. Pediat. Res. 6 : 145-149, 1972.
35. Winkelstein, J.A., Drachman, R.H. : Deficiency of pneumococcal serum opsonising activity in sick cell disease. N. Engl. J. Med. 279 : 459-466, 1968.
36. Karyalcin, G. & Coll. : Sick cell anaemia : Clinical manifestations in 100 patients and review of the literature. Ann. J. Med. Sci. 269 : 51-58, 1975.
37. Groom, A.C., Song, S.H. : Effects of norepinephrine on washout of red cells from the spleen. Am. J. Physiol. 221 : 255-258, 1971.
38. Huntsman, R.G., Lehman, H. : Treatment of sick cell disease. Br. J. Haematol. 28 : 437-444, 1974.
39. Green, M. & Coll. : Sick cell crisis treated by exchange transfusion. JAMA 231 : 948-950, 1975.
40. Coeur, P. & Coll. : Oxygénothérapie hyperbare des crises douloureuses rebelles de la drépanocytose homozygote. Nouv. Press Med. 4 : 1655, 1975.
41. Mann, J.R. : Sodium bicarbonate prophylaxis of sick cell crisis. Pediatrics 53 : 414-416, 1974.
42. Fullerton, H.W. : Review of the year's work : blood disease. Med. Ann. 82 : 97-106, 1964.
43. Cerami, A. : Review of the development of cyanate as a drug in the treatment of sick cell anaemia. Ann. NY Acad. Sci. 241 : 538-544, 1974.

44. Huntsman, R.G. : Treatment of sickle cell disease. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 68 : 80-84, 1974.
45. Gillette, P.N. & Coll. : Increased survival of sickle cell erythrocytes after treatment in vitro with sodium cyanate. Blood 38 : 790, 1971.
46. Gillette, P.N. & Coll. : Sodium cyanate as a potential treatment for sickle cell anaemia. N. Engl. J. Med. 290 : 654-660, 1974.
47. May, A., Huehns, E.R. : Treatment of sickle cell disease. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 68 : 85-91, 1974.
48. Kraus, L.M., Kraus, A.P. : Carbamyl phosphate mediated inhibition of the sickling of erythrocytes in whole blood in vitro from sickle cell anaemia patients. J. Lab. Clin. Med. 78 : 843, 1971.
49. Kraus, A.P. : Clinical trials of therapy for sickle cell vaso-occlusive crisis. Am. Soc. Haematol. Abstr. 7 : 39, 1973.
50. Prasad, A.S. & Coll. : Trace elements in sickle cell disease. JAMA 235 : 2396-2398, 1976.
51. Brewer, G.J., Oelschegel, F.J. : Anti-sickling effect of zinc. Biochem. Biophys. Res. Commun. 58 : 854-861, 1974.
52. Eaton, J.W. & Coll. : Elevated erythrocyte calcium in sickle cell disease. Nature 246 : 105-106, 1973.
53. Gilles, H.M. & Coll. : Arvin treatment for sickle cell crisis. Lancet 7567 : 542-543, 1968.
54. Roth, E.F. : Metabolic effects of antisickling amounts of nitrogen and nornitrogen mustard on rabbit and human erythrocytes. Blood 45 : 779-788, 1975.
55. Rumen, N. M. : Inhibition of sickling in erythrocytes by amino-acids. Blood 45 : 45-48, 1975.
56. Lubin, B.H. & Coll. : Dimethyl-adipidimate : a new antisickling agent. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72, No 1 : 43-46, 1975.
57. Waterman, M.R. & Coll. : antisickling nature of dimethyl adipidimate. Biochem. Biophys. Res. Commun. 63, No 3, 1975.
58. Ekong, D.E.U. & Coll. : New anti-sickling agent : 3-4 dihydro-2, 2 dimethyl- 2 H-1 benzopyram-6-butyric acid. Nature 258 : 743-746, 1975.
59. Rabinowitz, I.N. & Coll. : Prostaglandin E2 effects on oxygen affinity by sickle erythrocytes. Prostaglandins 7 : 309-317, 1974.

60. Rabinovitz, I.N. & Coll. : Prostaglandin E2 effects on cation flux in sickle erythrocytes ghosts. Prostaglandins 9, No 4 : 545-555, 1975.
61. Zanget, J. : The effects of dromostanolone in sickle cell anaemia. J. Lab. Clin. Med. 84 : 889-901, 1971.
62. Alexanian, R., Nadell, J. : Oxymetholone treatment for sickle cell anaemia. Blood 45 : 769-777, 1975.
63. Adadevon, B.K., Isaacs, W.A. : The effects of megestrol acetate on sickling. Am. J. Med. Sci. 265 : 365-370, 1973.
64. Bank, A. & Coll. : Globin chain synthesis in thalassemia. Ann. NY Acad. Sci. 165 : 231, 1969.
65. Kazazian, H.H. Jr. : Prenatal diagnosis of haemoglobinopathy. N. Engl. J. Med. 292 : 1125-1126, 1975.
66. Kan & Coll. : Detection of sickle cell gene in the human foetus. New Engl. J. Med. 287 : 1-5, 1972.
67. Schneider, R.G. & Coll. : Genetic haemoglobin abnormality in about 9'000 Black and 7'000 White newborns. Br. J. Haematol. 28 : 515-524, 1974.
68. Sarthon, J.L. & Coll. : Technique de dépistage rapide des hémoglobinopathies. Ann. Biol. Clin. 32 : 261-265, 1974.
69. Powars, D. & Coll. : Rapid diagnosis of sickle disease at birth by microcolumn chromatography. Pediatrics 55 : 630-635 1975.
70. Giorgio, A.S. : A direct method of haemoglobin electrophoresis using capillary blood. Clin. Chem. Acta 27 : 362, 1970.
71. Petrakis, N.L. : Sickle cell disease. Lancet 7893 : 1368-1369, 1974.
72. Hampton, M.L. & Coll. : Sickle cell "non disease" : a potentially serious public health problem. Am. J. Dis. Child. 128 : 58-61, 1974.
73. Heimler, A., Chabot, A. : Sickle cell counseling in a children and youth project. Am. J. Public Health 64 : 995-997, 1975.
74. Dalaud, G.A., Castle, W.B. : A simple and rapid method for demonstrative sickling of the red blood cells : the use for a reductive agent. J. Lab. Clin. Med. 33 : 1082, 1948.
75. Bergen, W.R. & Coll. : Zone electrophoresis of abnormal haemoglobin. Acta Haematol. 12 : 160-168, 1954 (Basel).
76. Robson, A.R. & Coll. : A new technic for differentiation of haemoglobin. J. Lab. Clin. Med. 50 : 745, 1957.

TABLE DES MATIERES

1. Introduction
2. Connaissances actuelles sur la drépanocytose
 - la molécule d'hémoglobine
 - physiopathologie
 - génétique
 - répartition géographique
 - origine
 - manifestations cliniques
 - possibilités thérapeutiques
3. Dépistage
4. Etude pratique
 - méthode
 - résultats
 - discussion
5. Conclusion
6. Résumé. Summary.
7. Bibliographie

